

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AM DEM GEBIET DES
PATENTWES (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/088748 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 33/68, 33/543
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: MESSER, Horst [DE/DE]; Hambergstrasse 10a, 37124 Rosdorf (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/01522
- (74) Anwalt: FIEDLER, Jürgen; Fiedler & Ostermann, Heiligenbreite 7, 37176 Nörten-Hardenberg (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. April 2002 (25.04.2002)
- (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 20 562.7 26. April 2001 (26.04.2001) DE
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SEILER, Jürgen [DE/DE]; Ulmenstrasse 1, 37124 Rosdorf (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR DIAGNOSE VON ÜBERTRAGBAREN SPONGIFORMEN ENZEPHALOPATHIEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies by detecting in vitro immune reactions between known antibodies and an antigen of a prion protein, wherein the prion protein (PrP) are enzymatically broken down in a segment mixture during a first step and the antibodies separated from one another are exposed to the segment mixture so that the antibodies can be assigned to the different segments of the segment mixture by measuring the immune reaction complexes. In a second step, the prion protein (PrP) of a sample to be examined is separated into a normal benign type (PrP^b) and a pathological malignant type (PrP^m).

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Diagnose von übertragbaren spongiformen Enzephalopathien durch Nachweis von in vitro Immunreaktionen zwischen bekannten Antikörpern und einem Antigen eines Prion-Proteins, wobei in einer ersten Stufe das Prion-Protein (PrP) enzymatisch in ein Segmentgemisch zerlegt wird und die Antikörper voneinander getrennt dem Segmentgemisch ausgesetzt werden, so dass die Antikörper durch Messung der Immun-Reaktionskomplexe den unterschiedlichen Segmenten des Segmentgemisches zugeordnet werden können und dass in einer zweiten Stufe das Prion-Protein (PrP) einer zu untersuchenden Probe in einen normalen benignen Typus (PrP^b) und in einen pathologischen malignen Typus (PrP^m) separiert wird.

WO 02/088748 A1

BEST AVAILABLE COPY

Verfahren zur Diagnose von übertragbaren spongiformen Enzephalopathien

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Diagnose von übertragbaren spongiformen Enzephalopathien durch Nachweis von in vitro Immunreaktionen zwischen bekannten Antikörpern und einem Antigen eines Prion-Proteins.

Die übertragbaren oder Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (engl. transmissible spongiform encephalopathies = TSE) sind tödlich verlaufende neurodegenerative Krankheiten, die eine Vielzahl von Säugetieren befallen können.

Die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) ist eine neurodegenerative Krankheit von Rindern und ist verwandt mit "Scrapie" von Schafen und Ziegen und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Menschen. Das sogenannte Prion-Protein (PrP), ein in Eukaryonten verbreitetes Glykol-Protein, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese dieser Krankheiten.

Das PrP kommt in einer normalen, benignen zellulären Form (PrP^b) und in einer pathologischen malignen Form (PrP^m) vor, die sich durch die Konformation, d. h. durch ihre Raumstruktur, unterscheiden. Als Faltungssegmente weist das normale Prion-Protein (PrP^b) α -Helix-Segmente und β -Faltblatt-Segmente (β -sheets) auf, die über γ -Segmente miteinander verbunden sind. Bei dem pathologischen Prion-Protein (PrP^m) sind durch Mutation die α -Helix-Segmente in β -Faltblatt-Segmente bzw. β -sheets umgewandelt.

Es sind eine Anzahl von Antikörpern bekannt, die in der Lage sind, Prionen bzw. Prion-Proteine zu binden.

Problematisch dabei ist zum einen, dass im kranken Rind sowohl die normalen Prion-Proteine (PrP^b) als auch die pathologischen Prion-Proteine (PrP^m) vorkommen und zum anderen, dass beide von den bekannten Antikörpern gebunden werden. Dies bedeutet, dass z.Z. noch keine Separationsmöglichkeit der beiden Typen voneinander vorliegt und außerdem bisher keine definierte spezifische Zuordnung eines entsprechenden Antikörpers möglich ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren anzugeben, bei dem eine exakte Identifikation der Antikörper hinsichtlich ihrer Spezifikation (Ausfindigmachen der "Prion-Rezeptoren") und ihres Typs (wegen der Immobilisierung auf / und der Zugehörigkeit zum Bindungsprotein eines Biosensors). Weiterhin soll eine Separation von normalen Prion-Protein (PrP^b) und pathologischen Prion-Protein (PrP^m) erfolgen können, so dass eine spezifische Zuordnung der erkannten Antikörper zum zugehörigen Prion-Protein (PrP) ermöglicht wird.

Diese Aufgabe wird in Verbindung mit dem Oberbegriff des Anspruch 1 dadurch gelöst, dass in einer ersten Stufe das Prion-Protein (PrP) enzymatisch in ein Segmentgemisch zerlegt wird und die Antikörper voneinander getrennt dem Segmentgemisch ausgesetzt werden, so dass die Antikörper durch Messung der Immun-Reaktionskomplexe den unterschiedlichen Segmenten des Segmentgemisches zugeordnet werden können, und dass in einer zweiten Stufe das Prion-Protein (PrP) einer zu untersuchenden Probe in einen normalen benignen Typus (PrP^b) und in einen pathologischen malignen Typus (PrP^m) separiert wird.

Durch die enzymatische Trennung wird vorteilhaft ermöglicht, dass die bekannten Antikörper, die getrennt bzw. einzeln dem Segmentgemisch ausgesetzt werden, durch Messung der Immun-Reaktionskomplexe den unterschiedlichen Segmenten des Seg-

mentgemisches zugeordnet werden können. Unter den richtigen Bedingungen (Temperatur, pH-Wert etc.) ergeben sich Immun-Reaktionen, die sich bei Einsatz eines Immun-Sensors, wie er aus der DE 199 00 119 C2 bekannt ist, in einem unterschiedlichen Schichtdickenzuwachs äußern (oder bei Einsatz einer Elektrophorese in einer unterschiedlichen Bandenstruktur). Die α -Helix-Segmente ergeben dabei durch ihre dreidimensionale Struktur eine größere Schichtdicke bzw. größeren Immun-Komplex als die β -Faltblatt-Segmente mit ihrer eher zweidimensionalen Ausprägung. Damit ist die größte Schicht den α -Helix-Segmenten zuzuordnen. Der zugehörige Antikörper ist damit festgelegt und trägt als Spezifität einen " α -Rezeptor". Der Typus des zugehörigen Antikörpers, ein Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_α), ist bekannt. Nach dem gleichen Ausschlussverfahren kann mit den anderen bekannten Antikörpern verfahren werden.

Durch die Zuordnung der Antikörper zu den unterschiedlichen Segmenten des Segmentgemisches ist es nunmehr möglich, in der zweiten Stufe das Prion-Protein (PrP) der zu untersuchenden Probe in einen normalen benignen Typus (PrP^b) und in einen pathologischen malignen Typus (PrP^m) zu separieren.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Prion-Protein (PrP) mit dem Enzym Proteinase K in seine Faltungs-Segmente, nämlich α -Helix-Segmente, β -Faltblatt-Segmente und γ -Segmente zerlegt.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Messung der Immun-Reaktionskomplexe über eine Schichtdickenbestimmung eines Immun-Sensors, an dessen monomolekulare Trägerschicht eines Bindungsproteins der Antikörper angekoppelt ist und dem Segmentgemisch ausgesetzt wird.

Ein solcher Immun-Sensor, wie er aus der DE 199 00 119 C2 bekannt ist, ermöglicht, dass nach einer Inkubationszeit ein durch Immun-Reaktionen zwischen dem Antikörper und dem Antigen verursachter Schichtdickenzuwachs der Protein-Antikörper-

Schicht durch ein ellipsometrisches Messverfahren festgestellt werden kann.

Zur Bestimmung der α -Helix-Segmente wird dabei ein α -spezifischer Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_α) genutzt.

Allein die Erkennung des α -spezifischen Immunglobulin-G-Antikörpers (IgG_α) kann jetzt schon zur Trennung von normalem Prion-Protein (PrP^b) und pathologischen Prion-Protein (PrP^m) dienen, setzt man auf dem Immunsensor immobilisierte IgG_α einem Prion-Protein-Gemisch aus. Denn es werden nur die normalen Prion-Proteine (PrP^b) über ihre α -Helix-Segmente an das IgG_α gebunden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird durch Anbindung des normalen Prion-Proteins (PrP^b) der zu untersuchenden Probe über dessen α -Helix-Segmente an die α -spezifischen Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_α) das normale Prion-Protein (PrP^b) von dem pathologischen Prion-Protein (PrP^m) separiert. Über eine prozentuale Bestimmung des die normalen Prion-Proteine (PrP^b) wird die Probe als normal oder pathologisch klassifiziert.

Mit dem bekannten IgG_α lässt sich über die prozentuale Bestimmung des PrP^b/ml oder μl die Trennung des gesunden vom kranken Rind bereits erzielen, d. h. nach Ermittlung des Eichmaßes eines gesundes Rindes zu 100% entsprechend $x \cdot \text{PrP}^b/\text{ml}$ wird jeder geringere Prozentsatz $< 100\%$ (abzüglich einer gewissen Messtoleranz) oder $>$ als das Komplement zu 100%, klassifizierbar von "infiziert" bis "krank".

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zur Bestimmung von aus α -Helix-Segmenten umgewandelten β -Faltblatt-Segmenten des pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) ein β^m -spezifischer Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) genutzt. Durch den Infizierungsmechanismus (Änderung der α -Helix-Faltung zum β -Sheet durch einen noch unbekannten Übertragungsmechanismus des PrP^m auf PrP^b)

lässt sich nach dem geschilderten Verfahren ein β^m -spezifisches Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) finden, der zur direkten Bestimmung des pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) genutzt werden kann.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird durch Anbindung des pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) der zu untersuchenden Probe über die umgewandelten β -Faltblatt-Segmente des PrP^m an die β^m -spezifisches Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) das pathologischen Prion-Protein (PrP^m) von dem normalen Prion-Proteine (PrP^b) separiert. In Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) wird die zu untersuchende Probe als normal oder pathologisch klassifiziert.

Durch die Bestimmung des β^m -spezifischen Immunglobulin-G-Antikörpers (IgG_{β^m}) wird ermöglicht, das pathologische Prion-Protein (PrP^m) zu selektieren und über einen mit dem Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) immobilisierten Immun-Sensor den direkten und eindeutigen und quantitativ exakten Nachweis von pathologischen Prion-Protein (PrP^m) bzw. von BSE zu führen.

Aus der EP 0 861 900 A1 ist bekannt, dass bei Inkubation mit Proteinase K das PrP^C völlig verdaut, während PrP^{Sc} teilweise resistent bleibt, d.h. das N-terminale Ende fehlt, begleitet von einer Reduzierung des Molekulargewichts von 33-35 kDa auf 27-30 kDa, was etwa einer Molekulargewichtsreduzierung von 15-20 % entspricht. Die Existenz des resistenten PrP^m (entspricht PrP^{Sc}) legt dabei die Präferenz auf die Suche nach dem β -Rezeptor bzw. die Identifikation des IgG_{β} wird vorgezogen.

Die nicht unerhebliche Molekulargewichtsreduzierung wirkt sich dabei positiv bei der oben beschriebenen Verwendung eines Immun-Sensors aus, da sie sich in einer entsprechenden Schichtdickengrößenanordnung darstellen lässt.

Für einen solchen Immun-Sensor spricht die eindeutige Zuordnungsfähigkeit von Schichtdickenzuwachs zum gebundenen Objekt, weil sich aufgrund der auf dem Sensor-Träger vorgegebenen Bedingungen eine monomolekulare Schicht des Zielobjekts ausbildet. Weiter ergibt sich ein flexibles Handling bezüglich der Anwendungsobjekte, d.h. es sollte nur eine immunspezifische Beziehung zwischen immobilisiertem Antikörper und gesuchtem Zielobjekt existieren, wobei z.B. bei Screening-Tests das Nichtvorhandensein des Zielobjekts eine genauso wertvolle Aussage sein kann. Genau diese sozusagen binäre Aussagefähigkeit (ja oder nein), verbunden mit der direkten aber auch quantitativen und quantifizierbaren Werteermittlung (über Schichtdicke -> Molekülgröße -> Identifikation des Objekts, u.v.m.) macht es zu einem wertvollen Diagnostik-Tool: Schnell, ohne großen Aufwand, damit kostengünstig Herstell- und verfügbar und beispielsweise als BSE-Schnelltest mobil einsetzbar.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist über BSE und TSE hinaus auch ganz allgemein für vergleichbare Anwendungsbereiche in der Protein-Analyse geeignet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Diagnose von übertragbaren spongiformen Enzephalopathien durch Nachweis von in vitro Immunreaktionen zwischen bekannten Antikörpern und einem Antigen eines Prion-Proteins, **dadurch gekennzeichnet**, dass in einer ersten Stufe das Prion-Protein (PrP) enzymatisch in ein Segmentgemisch zerlegt wird und die Antikörper voneinander getrennt dem Segmentgemisch ausgesetzt werden, so dass die Antikörper durch Messung der Immun-Reaktionskomplexe den unterschiedlichen Segmenten des Segmentgemisches zugeordnet werden können, und dass in einer zweiten Stufe das Prion-Protein (PrP) einer zu untersuchenden Probe in einen normalen benignen Typus (PrP^b) und in einen pathologischen malignen Typus (PrP^m) separiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Prion-Protein (PrP) mit dem Enzym Proteinase K zerlegt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Prion-Protein (PrP) in seine Faltungssegmente, α -Helix-Segmente, β -Faltblatt-Segmente und γ -Segmente zerlegt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Messung der Immun-Reaktionskomplexe über eine Schichtdickenbestimmung eines Immunsensors erfolgt, an dessen monomolekulare Trägerschicht eines Bindungsproteins der Antikörper angekoppelt ist und dem Segmentgemisch oder der Probe ausgesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Bestimmung der α -Helix-Segmente ein α -spezifischer Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_α) genutzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass durch Anbindung des normalen Prion-Proteins (PrP^b) der zu untersuchenden Probe über dessen α -Helix-Segment an die α -spezifischen Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_α) das normale Prion-Protein (PrP^b) von dem pathologischen Prion-Protein (PrP^m) separiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass über eine prozentuale Bestimmung des normalen Prion-Proteins (PrP^b) die Probe als normal oder pathologisch klassifiziert wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass zur Bestimmung von aus α -Helix-Segmenten umgewandelten β -Faltblatt-Segmenten des pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) ein β^m -spezifischer Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) genutzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass durch Anbindung des pathologischen Prion-Proteins (PrP^m) der zu untersuchenden Probe über dessen umgewandelte β -Faltblatt-Segmente an die β^m -spezifische Immunglobulin-G-Antikörper (IgG_{β^m}) das pathologische Prion-Protein von dem normalen Prion-Protein (PrP^b) separiert wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines pathologischen Prion-Proteins (PrP^b) die Probe als normal oder pathologisch klassifiziert wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren als Schnelltest zur Erkennung von boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE) genutzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 92/01522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 G01N33/68 G01N33/543

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 30 132 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 11 February 1999 (1999-02-11) claims 1-12	1-3,5-11
Y	column 2, line 45FF	4
Y	DE 199 00 119 A (MESSER HORST ;SEILER JUERGEN (DE)) 17 August 2000 (2000-08-17) cited in the application the whole document	4
A	WILLIAMSON R A ET AL: "MAPPING THE PRION PROTEIN USING RECOMBINANT ANTIBODIES" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, vol. 72, no. 11; November 1998 (1998-11), pages 9413-9418, XP002931849 ISSN: 0022-538X	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2002

Date of mailing of the international search report

05/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thiele, U

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 02/0022

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19730132	A	11-02-1999	DE 19730132 A1	11-02-1999
DE 19900119	A	17-08-2000	DE 19900119 A1	17-08-2000
			WO 0040967 A2	13-07-2000
			EP 1145008 A2	17-10-2001

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationale Patentezeichen

PCT/DE 01522

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N33/68 G01N33/43

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 30 132 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche 1-12	1-3,5-11
Y	Spalte 2, Zeile 45FF	4
Y	DE 199 00 119 A (MESSER HORST ;SEILER JUERGEN (DE)) 17. August 2000 (2000-08-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	4
A	WILLIAMSON R A ET AL: "MAPPING THE PRION PROTEIN USING RECOMBINANT ANTIBODIES" JOURNAL OF VIROLOGY, THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, Bd. 72, Nr. 11, November 1998 (1998-11), Seiten 9413-9418, XP002931849 ISSN: 0022-538X	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/08/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Thiele, U

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu der Patentfamilie gehören

Internationales Zeichen

PCT/DE 02/01582

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Art der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Art der Veröffentlichung
DE 19730132	A	DE 19730132 A1	11-02-1999
DE 19900119	A	DE 19900119 A1	17-08-2000
		WO 0040967 A2	13-07-2000
		EP 1145008 A2	17-10-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☒ OTHER: Text cut out by hole punch

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.